



TITLE:

前立腺癌に対する徐放型LH-RH analogue, ICI 118630(Zoladex)の臨床効果

AUTHOR(S):

宇佐美, 道之; 古武, 敏彦; 松田, 稔; 岡島, 英五郎; 長船, 匡男; 園田, 孝夫

CITATION:

宇佐美, 道之 ...[et al]. 前立腺癌に対する徐放型LH-RH analogue, ICI 118630(Zoladex)の臨床効果. 泌尿器科紀要 1987, 33(1): 141-150

ISSUE DATE:

1987-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119004>

RIGHT:

前立腺癌に対する徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) の臨床効果

Zoladex 共同研究グループ (代表: 園田孝夫教授)

宇佐美 道之²⁾・古武 敏彦²⁾

松田 稔¹⁾・岡島 英五郎³⁾

長船 匡男⁴⁾・園田 孝夫¹⁾

CLINICAL EFFECT OF SLOW RELEASE (DEPOT) FORMULATION OF THE LH-RH ANALOGUE ICI 118630 (ZOLADEX®) IN PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMA

Michiyuki USAMI, Toshihiko KOTAKE, Minoru MATSUDA,
Eigoro OKAJIMA, Masao OSAFUNE and Takao SONODA

Zoladex Multicenter Study Group

(Director: Prof. T. Sonoda)

The antitumor effect and safety and endocrinological effect of a depot formulation of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analogue ICI 118630 (Zoladex®) were studied. Each depot containing 3.6 mg of ICI 118630 (corresponding to the average daily release of 120 µg) was subcutaneously injected 3 times at 4 week intervals to 12 prostate cancer patients in total at 4 centers from August 1984 to March 1985. Of the 12 patients, 7 showed an objective clinical response (1 CR and 6 PR patients), 3 showed no change and the remaining 2 showed PD. Overall subjective improvement was obtained in 8 of 10 patients (80.0%).

Serum hormone levels (LH, FSH, and testosterone) increased immediately after injection of depot and then significantly decreased during and after 2 weeks of treatment. These changes seen in 100% of the patients were attributable to the pharmacological action of the drug. Medical castration was attained in 3.1 ± 0.9 weeks on average. Observed side effects included gynecomastia in 1 and hyperlipidemia in 2 patients which were all mild. The trial was continued in the patients who required no special medical treatment. Changes in blood Zoladex concentrations suggested no accumulation. These findings demonstrate the safety and useful endocrinological and antitumor effects of Zoladex® in prostate cancer through its pharmacological action, that is, LH-RH agonistic action.

Key words: LH-RH analogue, ICI 118630, Zoladex® depot, Prostatic carcinoma, Endocrine therapy

はじめに

ここ数年来, 新しい前立腺癌内分泌療法として luteinizing hormone releasing hormone (以下 LH-RH) の応用が注目されている。LH-RH は薬理学的量の持続投与により, 下垂体 LH 分泌能の

1) 大阪大学
2) 大阪府立成人病センター
3) 奈良県立医科大学
4) 箕面市立病院 泌尿器科

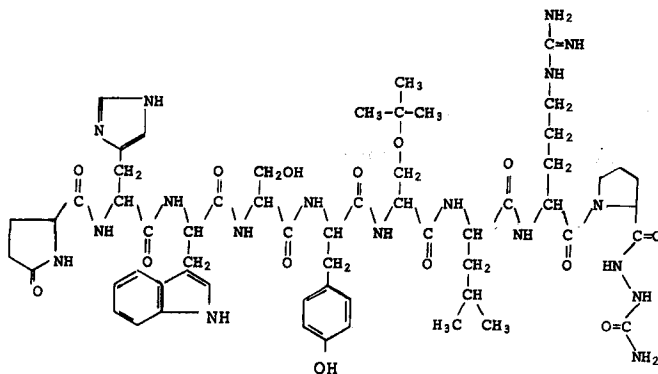


Fig. 1. Structure of ICI 118630 (Zoladex®)

down regulation をもたらし、結果血清 LH, FSH レベルを低下させ血清テストステロン値も去勢域にまで低下せしめ得る。LH-RH analogue の前立腺癌における欧米の早期臨床試験では今日まで広く行なわれてきた他の内分泌療法に比べ、重篤な副作用を生じる危険性がより少なく、かつ抗腫瘍効果も示す結果が報告されつつある¹⁻⁴⁾。

ICI 118630 (以下 Zoladex) は Fig. 1 に示す構造式を有する LH-RH super agonist で、天然の LH-RH の約 50~100 倍の活性を示す decapeptide である⁵⁾。その前立腺癌に対する臨床効果は水溶液の連日皮下投与法により国内外で検討されており、従来の内分泌療法による治療成績に比肩し得る結果となっている^{6,7)}。しかし、長期治療を必要とする前立腺癌の治療にあたっては、このような連日皮下投与では、実用面からもさらにその投与の確実性を考慮した場合にも、治療上好ましいものではない。そこでこの度英国 ICI 社により徐放型 Depot 製剤が開発された。この Zoladex Depot 剤は d, l-lactide-glycolide co-polymer を基剤とする biodegradable な製剤であり、1 回の皮下投与により水溶液製剤の連日28日間皮下投与と同等以上の内分泌効果が期待できるものとされている⁸⁾。

今回われわれは、この Zoladex Depot 剤を前立腺癌患者に投与し、その安全性とホルモン動態への影響について検討を行ない、あわせて抗腫瘍効果も評価したので報告する。

対 象

対象は1984年8月から1985年3月までの8ヵ月間に関連4施設に入院し、病理組織学的に腺癌と診断された前立腺癌症例で、次の症例選択基準を満たした12例である。

1) 臨床病期 B~D のもの。

2) Performance status については厚生省がん研究小山・斉藤班の5段階分類⁹⁾を用い、grade 0~3 で少なくとも3ヵ月以上の生存が期待されるもの。

3) 客観的測定または評価可能な病巣を有するもの(たとえば骨転移、軟部組織への転移が客観的に証明され、あるいは前立腺被膜内外に腫瘍が拡散しているもの)。

4) 未治療例のもの。

5) 入院患者を原則とする。

6) 患者もしくは家族の同意を得たもの。

ただし、次の患者は試験対象から除外した。

1) 内分泌療法、化学療法、放射線療法あるいは免疫療法などの治療歴を有するもの。

2) 性腺機能不全症および外科的去勢術を受けたもの。

3) 活動性重複癌を有するもの。

4) 重篤な合併症のあるもの(特に肝、腎、骨髓機能に重篤な障害のあるものなど)。

5) 主治医が本試験に不適当と判断したもの。

なお試験に先立って、本剤の薬理作用、安全性について対象患者に説明し、全員から治験参加について同意を得ている。

方 法

試験開始は、診断に必要十分な検査が終了後2週間以内を原則とした。試験薬剤は Zoladex を 3.6 mg 含有する Depot 剤(1日平均溶出量 120 μ g)を ICI ファーマ株式会社より提供を受け、専用 disposable 注射器を用い、局所麻酔下にて腹部皮下に注射した。最初の4週間は経過観察のため入院させ、4週間隔で12週間、計3回投与した。

自覚所見(performance status、鎮痛剤使用量、自

Table 1. 原発巣分類〈触診〉

0	正常
1	直腸表面からよくわかる不規則な石のような硬さのある小さな病巣
2	前立腺内に深く浸潤した石のような硬さのある病巣
3	片側の前立腺全体に浸潤がある病巣
4	前立腺全体に広がった病巣

評価基準： ①正常化；gradeが減少し、「0」になったもの
 ②改善；gradeが1段階以上減少したが、正常にはならなかったもの
 ③不変；gradeが不変のまま経過したもの
 ④悪化；gradeが1段階以上増加したもの

Table 2. 鎮痛剤使用状況

程度	鎮痛剤使用状況	評 価 基 準
0	使用せずまたは不用	①改善；gradeが1段階以上減少したもの
1	非麻薬性鎮痛剤を随時使用	②不変；gradeが不変のまま経過したもの
2	非麻薬性鎮痛剤を常時使用	③悪化；gradeが1段階以上増加したもの
3	麻薬性鎮痛剤を随時使用	④使用せず；試験期間中に鎮痛剤を
4	麻薬性鎮痛剤を常時使用	使用しなかったもの

覚症状）と他覚所見（腫瘍の計測および ACP, PAP 測定）は Depot 剤投与後 4 週間隔で行ない、12 週まで観察した。

内分泌効果を判定するための採血は、投与開始日 4 回（投与直前、投与後 2 時間、4 時間、8 時間）実施し、その後はほぼ毎週 1 回午前 9 時から午前 11 時までの間に採血した。また血中濃度の測定も同様に行なった。

副作用については注意深く観察し、副作用が発生した時はその程度を 3 段階で評価し、詳細を記録した。一般臨床検査は 4 週間隔計 4 回、血液像（RBC, WBC, Platelet, Hb, Ht）、肝機能（T-Bil, GOT, GPT, LDH, Al-p）、生化学（TP, Chol, TG, BUN, Cr）、電解質（Na, K, Ca, P）、尿（糖、蛋白、pH、沈渣）について検査した。なお、血中ホルモン測定は RIA 2 抗体法により外部機関にて統一測定を行ない、Zoladex の血中濃度は英国 ICI 社にて測定された。

評 価 項 目

1) 原発巣に対する評価は The British Prostate Group の評価分類¹⁰⁾を用い、直腸からの触診により、その程度を Table 1 の 5 段階で評価した。ただし、計測可能な場合はその計測値も記入し、転移巣に

ついては転移部位別に計測した。

2) Performance status については、試験薬投与前後の grade を比較し、①改善、②不変、③悪化、④ 0→0 の 4 段階に評価した。

3) 鎮痛剤の使用については Table 2 に示す分類で評価した。

4) 自覚症状

自覚症状は排尿については排尿困難、頻尿、残尿感、排尿痛を、骨性疼痛では腰痛や下肢痛の程度を強い、弱い、なしの 3 段階で評価した。

5) 血清 ACP, PAP 値は血中ホルモン測定と同機関で ACP は基質法、PAP は RIA 2 抗体法を用いて測定評価した。

効 果 判 定

効果判定方法はすでにわれわれが発表した ICI 118630 連日皮下投与による第Ⅱ相臨床試験⁶⁾の際に用いたものである。

1) 対象病巣の改善度

Table 3 の判定基準により完全効果（complete response: CR）、部分効果（partial response: PR）、不変（no change: NC）、進行（progressive disease: PD）の 4 段階で評価した。

2) 内分泌効果

Table 3. 対象病巣改善度

効果判定基準

完全効果 (complete response : CR)

臨床所見、X線所見、胃スキャンおよび生化学所見上病巣が認められない。

部分効果 (partial response : PR)

進行の項目に示した腫瘍の増悪が認められず、かつ下記の何れか一つを満たしたものの。

- ・原発巣の分類で一段階以上病巣の縮小がみられたもの。または計測可能な場合は、計測値 (長径×短径) が50%以上縮小したもの。
- ・前立腺の大きさ (長径×短径) が50%以上退縮したもの。
- ・骨形成性病巣がX線または骨スキャン所見上退縮を認めたもの。
- ・骨溶解性病巣がX線所見上萎縮を認めたもの。
- ・骨以外の計測可能転移病巣の計測値 (長径×短径) が50%以上縮小したもの。
- 上昇したPAPが正常化したもの。

不変 (no change : NC)

進行の項目に示した腫瘍の増悪を認めず、部分効果と認めるには不十分なもの。

進行 (progressive disease : PD)

以下の何れかに該当するもの。

- ・原発巣の分類で一段階以上原発巣の進行がみられたもの。または計測可能な病巣の場合は、計測値 (長径×短径) が25%以上増大したもの。
- ・前立腺の大きさ (長径×短径) が50%以上増大したもの。
- ・X線または骨スキャン所見上、骨転移が新しく出現したもの。
- ・骨以外の計測可能転移病巣の計測値 (長径×短径) が25%以上増大したもの。または、ほかの病巣が増悪、新病巣が出現したもの。

血中テストステロン値が去勢域 (1 ng/ml 未満) まで減少したものを、内分泌学的効果ありとした。

3) 自覚症状総合改善度

評価項目2), 3), 4) の Performance status, 鎮痛剤使用状況, 排尿状態および疼痛に対する評価を主治医が総合判定し, 1) なし→なし, 2) 著明改善, 3) 中等度改善, 4) 軽度改善, 5) 不変, 6) 悪化の6段階に評価した。

4) 安全度

副作用および臨床検査所見の評価を総合し, 主治医により次の4段階で評価した。

1) 全く副作用なし, 2) 一過性の副作用を認めたが治療は継続, 3) 持続性の副作用を認めたが治療は継続, 4) 副作用で投与中止。

5) 測定値の解析

血中ホルモン値, 一般臨床検査についての測定値の

解析は paired t-test により実施した。

結 果

回収された症例は12例で, うち両側腎瘻が設置されている症例と頻尿改善剤を試験期間途中で投与された症例の2例を自覚症状総合改善度の判定から除外した。全症例の背景因子は Table 4 に示す。年齢は55歳~75歳, 平均 67.9 ± 6.7 歳 (Mean \pm S.D.), 病期分類では stage B 2例, stage C 3例, stage D が7例である。

対象病巣改善度

対象病巣改善度を Table 5 に示す。CR 1例, PR 6例, NC 3例, PD 2例となり改善率は PR 以上で7/12例, 58.3%, NC 以上で10/12例, 83.3%である。病巣別の効果をみると原発巣では6/12例, 50.0%の改善を認め (Table 6), 骨転移は 1/6例, 16.7%

Table 4. 対象症例の背景因子

年齢	50～59	2
	60～69	4
	70～79	6
	平均年齢	67.9±6.7
stage	B	2
	C	3
	D ₁	1
	D ₂	6
grade	well	2
	moderate	6
	poor	4
血清ホルモン値	LH	mIU/ml 44.5±34.5
	FSH	mIU/ml 23.2±14.7
	testosterone	ng/ml 4.75±1.28
血清酸フォスファターゼ値	ACP	KAU 25.0±47.6
	PAP	ng/ml 74.6±148.9

Mean±S.D.

Table 5. 対象病巣改善度

評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率
12	1	6	3	2	7/12, 58.3%

Table 6. 原発巣の分類による評価

評価例数	正常化	改善	不変	悪化	改善率
12	1	5	5	1	6/12, 50.0%

Table 7. 転移巣別改善度

転移巣	評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率
骨	6	0	1	3	2	16.7%
リンパ節	4	0	1	3	0	25.0%
肺	1	1	0	0	0	100.0%

に、リンパ節転移は1/4例、25.0%に改善を認め、肺転移の1例はCRを示している（Table 7）。酸フォスファターゼについては、特にPAPでみてみると12例中投与前異常高値を示していた症例は7例あり、うち2例が正常化している。

この2例中1例は原発巣も改善しておりPRと判定されているが、他の1例は原発巣、転移巣ともに不変であるもののPAPは投与前39.3 ng/mlから12週

後に2.8 ng/mlと正常化しておりPRと判定した。

内分泌効果

LH、FSHおよびtestosterone値の測定結果をTable 8およびFig. 2～4に示す。急性効果をみるために本剤投与第1日目においては投与直前、投与後2時間、4時間、8時間で測定している。

LH値は、投与後2時間において投与前値（44.5 mIU/ml）の約4倍に上昇、4時間後に最大の上昇を

Table 8. 内分泌動態

	測定例数	LH mIU/ml	FSH mIU/ml	testosterone ng/ml
Pre(0hr)	12	44.5±34.5	23.2±14.7	4.75±1.28
2hr	12	159.8±102.6**	48.1±36.3**	4.66±1.73
4hr	12	198.5±127.0**	60.9±50.0**	4.40±1.45
8hr	10	192.4±129.0**	61.1±53.0*	4.34±1.52
Day 1	12	159.9±68.1**	57.4±37.6**	5.97±2.67*
Day 2	12	91.4±36.3**	34.7±20.3*	6.32±2.60*
Day 3	12	69.2±25.5*	25.5±14.0	6.56±2.91*
1W	12	45.6±18.6	12.5±6.4**	5.63±3.12
2W	11	25.0±5.2	6.2±1.6**	1.78±0.99**
3W	11	22.4±13.3	5.2±1.6**	0.90±0.50**
Day 25	10	17.8±7.6*	5.4±1.0**	0.73±0.25**
4W	12	19.5±13.5**	5.8±1.7**	0.60±0.21**
Day 31	10	23.6±25.1	6.8±3.4**	0.65±0.51**
5W	12	21.8±14.9*	6.0±2.0**	1.65±3.22**
6W	11	17.8±8.1*	5.5±1.8**	0.87±0.86**
7W	11	15.0±3.7*	6.1±2.0**	0.68±0.27**
Day 53	10	13.1±3.4**	5.6±1.9**	0.70±0.44**
8W	11	12.3±2.9**	6.2±2.4**	0.71±0.43**
Day 59	10	15.2±5.5*	6.6±2.6**	0.80±0.63**
9W	11	14.2±4.2**	6.4±1.8**	0.69±0.30**
10W	10	14.0±2.9**	6.4±2.4**	0.65±0.32**
11W	11	13.2±4.0**	6.8±2.5**	0.65±0.27**
Day 81	8	13.9±3.1*	7.1±2.5**	0.81±0.31**
12W	11	11.5±2.1**	6.6±2.7**	0.74±0.33**
13W	8	13.4±5.1**	7.8±4.5*	0.69±0.20**

Mean±S.D.

*:p<0.05, **:p<0.01

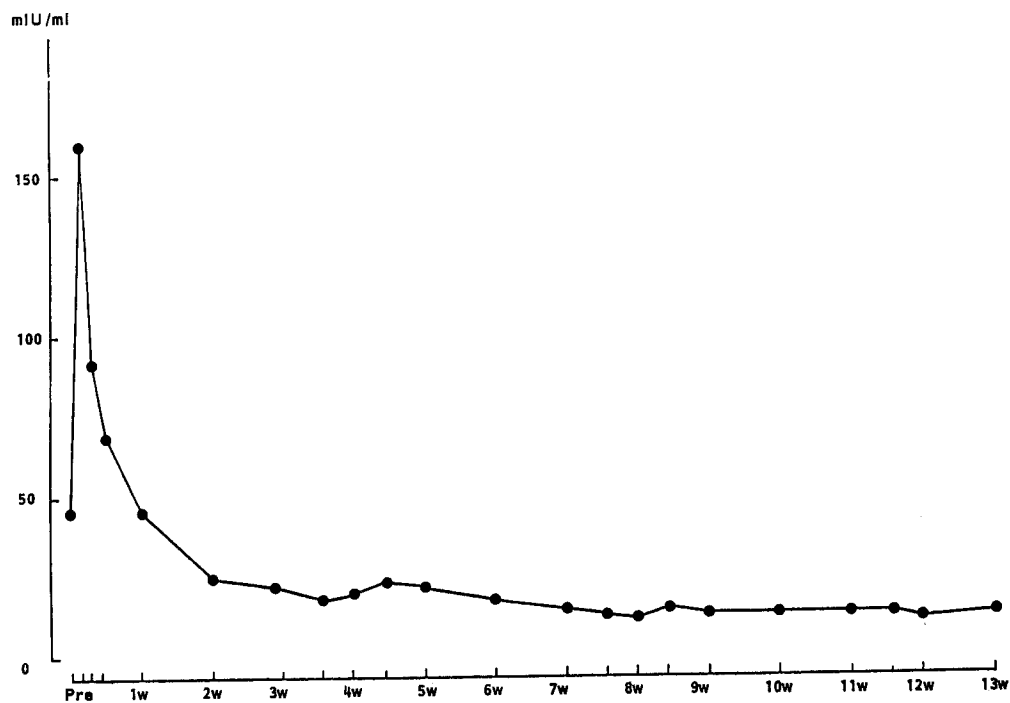


Fig. 2. Changes in LH

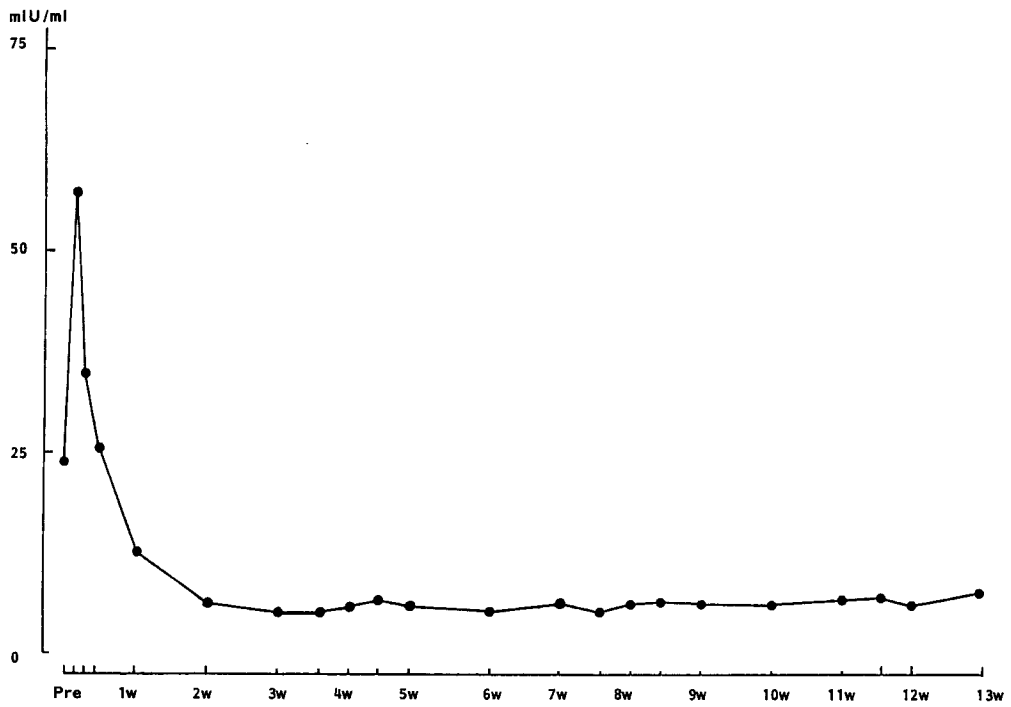


Fig. 3. Changes in FSH

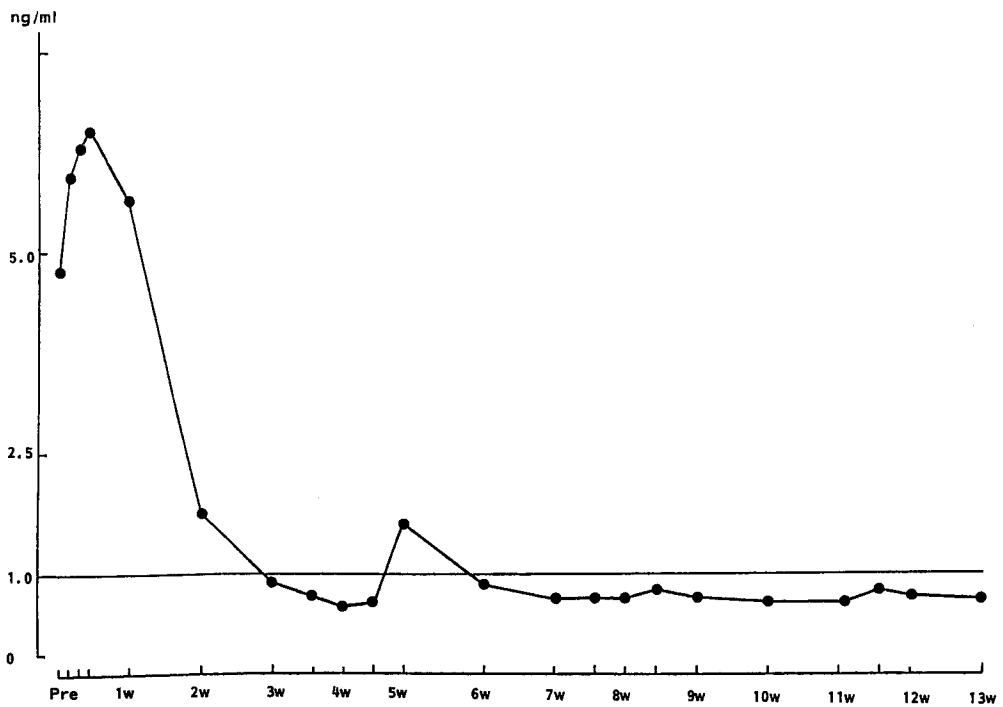


Fig. 4. Changes in testosterone

Table 9. 自覚症状総合改善度

評価例数	改 善			不変	悪化	軽度以上改善率
	著明	中等度	軽度			
10	1	3	4	1	1	8/10, 80.0%

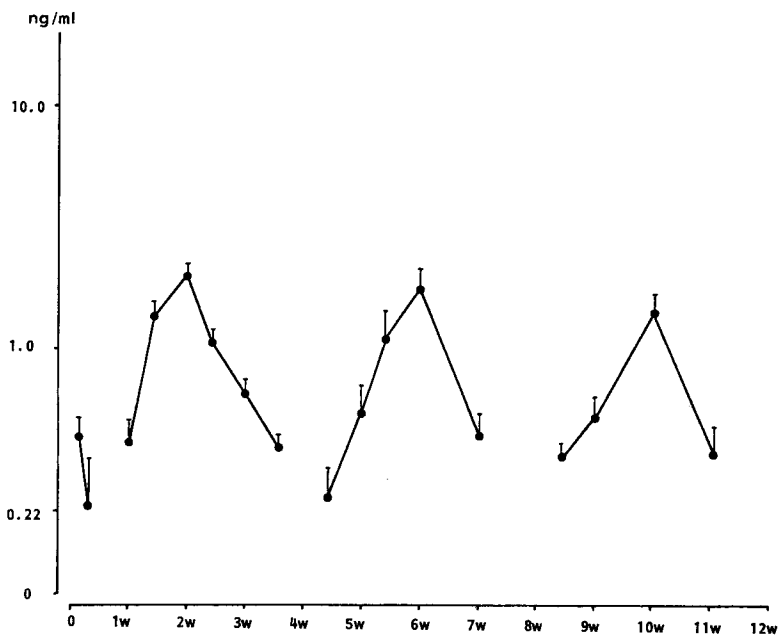


Fig. 5. Blood concentration of ICI 118630

示した。FSH 値も同様に急上昇を示し、投与8時間後に最大値を示した。testosterone 値については投与第1日目には大きな変動は認めない。LH, FSH はともにその後減少を示し、LH は投与後25日目よりFSH は1週目より有意な減少を認めた。testosterone (Fig. 4) は LH, FSH にやや遅れて投与3日目で最大の反応を示し、以後 LH, FSH 同様に下降を始め、投与2週目以後に有意な減少 ($p<0.01$) となり最終32日目で12例全例が去勢域に達し、内分泌効果は100%を示した。なお、12例の去勢域平均到達時期は 3.1 ± 0.9 週である。

自覚症状総合改善度

Performance status, 鎮痛剤使用状況および排尿や疼痛などの症状に対する評価を総合判定した自覚症状総合改善度を Table 9 に示すが、軽度以上の改善がみられたものは10例中8例、80.0%である。評価項目別にみると performance status については、日常の活動に制限を受けていたものは12例中8例で、投与後4週目で3例 (3/8例, 37.5%), 8週目, 12週目で4例 (4/8例, 50.0%) が grade 1 から grade 0 に改

善している。

疼痛に対する効果では、腰痛が2例中1例消失しているが、下肢痛を訴えた1例は不変であった。試験開始前より鎮痛剤が使用されていたのは12例中3例で、そのうち2例で投与後4週目よりその後の全試験期間を通じ、鎮痛剤が不要となっている。排尿に対する効果では、排尿困難が5例全例に、残尿感 1/1 例、頻尿 3/5 例に改善がみられ、また尿道カテーテルが留置されていた4例中3例で自排尿が可能となっている。これらの結果を主治医が総合的に判定したものが Table 9 である。軽度以上の改善を示した症例は10例中8例、80.0%である。

安全度

副作用は3例にみられている。1例は女性化乳房であり、試験薬投与3週後より発現したが、エストロゲン剤による女性化乳房とは異なり、疼痛、色素沈着などはみられず、対症療法も実施されていない。この症例は12週の試験終了後も引き続き投与されているが、現在でも疼痛、色素沈着は認められない。残る2例の副作用は、トリグリセライドと総コレステロールの軽

度上昇である (TG: 89 mg/dl→313 mg/dl, 137 mg/dl→210 mg/dl, Chol: 182 mg/dl→267 mg/dl, 176 mg/dl→226 mg/dl)。いずれも臨床に特に問題なく試験を終了し得ている。

一般臨床検査については、腫瘍との関連性が考えられる Al-p と LDH 以外はすべて正常閾値内での変動とされている。

Zoladex 血中濃度

Zoladex の血中濃度の推移を Fig. 5 に示す。投与 2 週後に 2.0 ng/ml と最高血中濃度に達した後、下降し始め、4 週目には検出限界 (<0.22 mg/ml) まで低下している。以後の継続投与を行なっても同様の推移を示し、蓄積作用はみうけられない。

考 察

Zoladex の水溶液製剤については、健常成人志願者での単回皮下注射による忍容性試験¹¹⁾につづいて、前立腺癌患者を対象とする第Ⅱ相臨床試験が著者によって検討され⁶⁾、安全性が高く有用な内分泌効果と抗腫瘍効果を有することが明らかにされた。しかし、Zoladex 水溶液製剤は連日皮下投与を必要とし、実際の見地から好ましい剤型とは考えられない。

Zoladex Depot 剤は *d, l*-lactide-glycolide copolymer を基剤とする徐放型製剤で、4 週間にわたって作用が持続し¹²⁾、血中ホルモン濃度を去勢域にまで低下せしめ得る^{8,12)}。また本 Depot 剤の動物での安全性は水溶液製剤の連日皮下投与の場合と同様で、ラットおよび犬に 4 週ごとに皮下投与を 6 カ月以上行なった毒性試験で、本剤の薬理作用に起因すると思われる以外に特に問題となるような毒性は認められていない。基剤の co-polymer も biodegradable であり^{13,14)}、本剤の安全性には問題はないと考えられる。われわれが使用した Depot 剤は 3.6 mg の Zoladex を含有しているが、これは英国で連続自動注入装置を使用して行なわれた前立腺癌初期臨床試験¹⁵⁾において、1 日当たり Zoladex 120 µg の注入により満足すべき臨床効果が得られていることから製剤されたものである。また今回 Zoladex の血中濃度を経時的に測定しているが、その推移は *in vitro* における変化¹²⁾と同様の結果となっている。われわれの少数例ではあるが今回の前立腺癌患者を対象とした本試験においても、投与後平均 3.1 週で全例に内分泌効果をみている。しかし臨床至適用量については今後の検討を待たねばならないであろう。

臨床効果は、対象病巣改善度で 58.3% (CR+PR)、83.3% (CR+PR+NC)、自覚症状総合改善度は 80.0

%と、われわれが前回施行した Zoladex 連日皮下投与試験⁶⁾のそれぞれ 45.8% (CR+PR)、83.3% (CR+PR+NC)、73.9% とほぼ同じ成績となっている。

副作用については、12 例中、女性化乳房 1 例と高脂血症が 2 例の計 3 例に認められたが、対症療法を行なうこともなく、継続投与が可能であり試験終了も増悪をみることはなかった。なお、LH-RH analogue 療法において特有の副作用である flare は今回の試験では幸い 1 例もみられていない。

お わ り に

前立腺癌患者 12 例に対し、LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) の Depot 剤 3.6 mg (1 日平均溶出量 120 µg) を 4 週ごとに 3 回皮下投与し、その安全性とホルモン動態への影響について検討を行ない、あわせて抗腫瘍効果も評価した。

臨床効果は、対象病巣改善度で CR 1 例、PR 6 例、NC 3 例、PD 2 例で 7/12 例、58.3% の改善がみられた。自覚症状総合改善度は 8/10 例、80.0% に改善がみられた。

内分泌効果では、全例において本剤投与直後より血清ホルモンレベル (LH, FSH, testosterone) の上昇がみられたが、2 週目より有意に下降し、本剤の薬理作用によると考えられるホルモン動態が観察され、内分泌効果は 100% を示した。なお、12 例の平均去勢時期は 3.1 ± 0.9 週であった。

副作用は女性化乳房 1 例、高脂血症が 2 例みられたが、いずれも軽微であり、特別な処置を必要とせず試験を終了し得た。

Zoladex の血中濃度の推移から本剤の蓄積は認められなかった。

以上のことから、本剤は安全性の高い薬剤であり、また本剤の薬理作用である LH-RH 作用が示唆され、前立腺癌治療に有用な内分泌効果と抗腫瘍効果を有すると考えられる。

なお、本研究の一部は厚生省がん研究 (課題番号 60-21) および文部省がん特別研究 I の補助を受けた。

文 献

- 1) Walker KJ, Nicholson RI, Turkes AO, Turkes A and Griffiths K: Therapeutic potential of the LHRH agonist, ICI 118630, in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Lancet* 20 Aug: 413~415, 1983
- 2) Allen JM, O'Shea JP, Mashiter K, Williams

- G and Bloom SR : Advanced carcinoma of the prostate: treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist. *Brit Med J* 286: 1607~1609, 1983
- 3) Faure N, Labrie F, Lemay A, Belanger A, Gourdeau Y, Laroche B and Robert G: Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist in adult men. *Fertil Steril* 37: 416~424, 1982
 - 4) Borgmann V, Hardt W, Gollwitzer SM, Adenauer H and Nagel R : Sustained suppression of testosterone production by the luteinizing hormone-releasing hormone agonist buserelin, in patients with advanced prostate carcinoma. A new therapeutic approach? *Lancet* 15 May : 1097~1099, 1982
 - 5) Dutta AS, Furr BJA, Giles MB, Valcaccia B and Walpole AL : Potent agonist and antagonist analogues of lulibelin containing an azaglycine residue in position 10. *Biochem Biophys Res Comm* 81: 382~390, 1978
 - 6) 宇佐美道之・古武敏彦・園田孝夫・松田 稔・岡島英五郎・長船匡男・阿曾佳郎・石神襄次・板谷宏彬・大井好忠・大川順正・大森弘之・小幡浩司・新谷 浩・竹内正文・宮崎 重 : LH-RH analogue ICI 118630 連日皮下投与による前立腺癌内分泌療法. *泌尿紀要* 32 : 1475~1488, 1986
 - 7) Ahmed SR, Brooman PJC, Shalet SM, Howell A and Blacklock NJ : Treatment of advanced prostatic cancer with LHRH analogue ICI 118630 : Clinical response and hormonal mechanisms. *Lancet* 20 Aug : 415~418, 1983
 - 8) Walker KJ, Turkes AO, Turkes A, Zwink R, Beacock C, Buck AC, Peeling WB and Griffiths K : Treatment of patients with advanced cancer of the prostate using a slow-release (Depot) formulation of the LHRH agonist ICI 118630 (Zoladex®). *J Endocr* 103: R1~R4, 1984
 - 9) 小山善之・斉藤達雄 : がん化学療法の臨床効果判定基準 : 厚生省がん研究助成金による研究班報告 (昭和52, 53, 54年度), 1980
 - 10) Chisholm GD : Chapter fifteen Prostate. *Urology*, London, Heinemann 223~246, 1980
 - 11) 宇佐美道之・古武敏彦・園田孝夫 : LH-RH agonist, ICI 118630 による第1相臨床試験. *泌尿紀要* 32 : 493~501, 1986
 - 12) Hutchinson FG and Furr BJA : Biodegradable polymers for the sustained release of peptides. *Biochem Society Transactions* 13: 520~523, 1985
 - 13) Cutright DE and Hunsuck EE : Tissue reaction to the biodegradable polylactic acid suture. *Oral Surg* 31: 134~139, 1971
 - 14) Cutright DE, Beasley JD III and Perez B : Histological comparison of polylactic and polyglycolic acid sutures. *Oral Surg* 32 : 165~173, 1971
 - 15) ICI Pharma 社内資料: 'Zoladex' by constant subcutaneous infusion by a mechanical pump. *Investigators brochure* 3rd, 1984
(1986年9月19日迅速掲載受付)